

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора Свечнікової Олени Миколаївни на дисертаційну роботу Матерієнко Анни Сергіївни «Утворення іонних асоціатів азобарвника кармоїзину та їх використання у фармацевтичному аналізі», представлену до спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**Актуальність теми.** В сучасних умовах значна увага приділяється не лише безпечності та ефективності лікарських засобів, але і їх споживчим характеристикам. За останні десятиріччя зросла кількість допоміжних засобів у складі лікарських препаратів. На фармацевтичному ринку представлено широкий асортимент препаратів, які у своєму складі містять барвники – одну з найчисленніших груп допоміжних речовин. Водночас проводиться велика кількість досліджень впливу цих засобів на організм людини.

Останніми десятиріччями істотно збільшилась кількість досліджень негативного впливу синтетичних речовин на організм людини. Проблема безпеки використання синтетичних барвників є особливо актуальною відносно найбільш чутливої групи населення – дітей. Речовини цієї групи містять у своєму складі сульфогрупи і, таким чином, теоретично можуть утворювати іонні асоціати з органічними амінопохідними – амінокислотами, лікарськими засобами і т.п., що може призвести до зміни їх фізико-хімічних властивостей і біологічної доступності.

У зв'язку з цим постає питання стандартизації синтетичних харчових азобарвників у складі лікарських засобів – а саме розробка доступних, чутливих, експресних та нескладних у виконанні методик визначення синтетичних харчових азобарвників і поглибленого вивчення їх іонних асоціатів з метою забезпечення якості та безпечності лікарських засобів.

Тому роботу Матерієнко Анни Сергіївни слід вважати вельми актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами ПК «Фармація» МОЗ та АМН України та науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету за темами: «Розробка нових методів аналізу лікарських засобів для оперативного виявлення фальсифікованої продукції» (№ державної реєстрації 0104U008675); «Розробка нових і удосконалення існуючих методів аналізу лікарських засобів для виявлення субстандартної та фальсифікованої продукції» (№ державної реєстрації 0114U000952).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Дисертантом науково обґрунтовано та експериментально доказано утворення іонних асоціатів

синтетичного харчового азобарвника кармоїзину з органічними амінами та деякими лікарськими речовинами. Встановлено оптимальні умови перебігу реакцій кармоїзину з дифеніламіном, триброманіліном, морфоліном, піридином, лідокаїну гідрохлоридом, хлорфеніраміну малеатом та мірамістином.

Визначено коефіцієнти стехіометричних співвідношень «лікарська речовина – барвник» для реакцій харчового синтетичного барвника кармоїзину з хлорфеніраміном та мірамістином, запропоновано ймовірну будову утворених іонних асоціатів.

Дисертантом розроблено методики розділення, кількісного визначення та ідентифікації кармоїзину і тартразину у складі готових лікарських засобів – сиропів та оболонках таблеток; розроблено методику контролю повноти очищення технологічного обладнання після використання у виробництві барвника кармоїзину. Вивчено вплив окремих речовин – кармоїзину та хлорфеніраміну малеату, а також їх іонного асоціату на біологічні об'єкти – сперматозоїди коропа звичайного.

Достовірність одержаних автором результатів доведено методами математичної статистики, тому коректність результатів дослідження не викликає сумнів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Дисертантом розширено кількість аналітичних методик для ідентифікації та кількісного визначення синтетичних харчових азобарвників. Розроблено нові, чутливі й прості у виконанні методики ідентифікації та кількісного визначення кармоїзину і тартразину – сполук з групи харчових азобарвників у складі двох лікарських форм промислового виробництва.

Вперше запропоновано методику розділення азобарвників у складі лікарських форм на основі реакції утворення іонного асоціату кармоїзину з лідокаїну гідрохлоридом з подальшим спектрофотометричним визначенням у видимій області, що дозволило зробити визначення барвників більш селективним, чутливим, експресним та доступним у порівнянні з відомими методиками аналізу.

Автором розроблено методику контролю очищення промислового обладнання після використання у виробництві синтетичного барвника кармоїзину на основі реакції утворення іонного асоціату кармоїзину з мірамістином та подальшою екстракцією і спектрофотометричним визначенням отриманого екстракту.

Розроблений спосіб ідентифікації та кількісного визначення кармоїзину і тартразину у сиропів та таблетках впроваджено в роботу контрольно-аналітичної лабораторії відділу контролю якості ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», в роботу лабораторій з аналізу якості лікарських засобів та виробів медичного призначення територіальних Державних служб з лікарських засобів.

Результати досліджень також знайшли застосування в навчальному процесі та науковій роботі кафедр низки ВНЗ України та СНД.

За результатами проведених досліджень оформлено два інформаційні листи про нововведення у галузі охорони здоров'я.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Подана до захисту дисертація Матерієнко Анни Сергіївни виконана з використанням сучасних методів дослідження (фізичних, фізико-хімічних, хімічних, біологічних та статистичних).

Основні наукові положення дисертаційної роботи базуються на отриманих автором експериментальних даних з використанням сучасних, відповідних поставленим задачам методів досліджень: спектрофотометрії в УФ та видимій області спектра, ВЕРХ, ТШХ. Використані у дисертації статистичні методи обумовлюють достовірність результатів, на підставі яких були сформульовані основні положення роботи, висновки та практичні рекомендації.

Обсяг проведених експериментальних досліджень, різнобічний аналіз їх результатів свідчить про обґрунтованість отриманих результатів. Загальні висновки дисертації викладені стисло, чітко і є науково доведеними.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті.** Наукові положення та висновки дисертації апробовано на вітчизняних та зарубіжних конференціях. Опубліковані наукові праці в повній мірі відображають зміст дисертації – 7 статей (5 з яких у закордонних фахових виданнях та 12 тез). Автореферат відповідає змісту дисертаційної роботи.

**Аналіз дисертаційної роботи.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків.

Дисертація викладена на 178 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 120 сторінки), вміщує 22 таблиці, ілюстрована 38 рисунками та містить 11 додатків. Список використаної літератури включає 219 джерел, з яких 145 – іноземні. Дисертація оформлена акуратно, матеріал роботи викладено послідовно, доступно і вдало проілюстровано рисунками та схемами.

**Огляд наукової літератури** (1 розділ, 25 сторінок) присвячено аналізу публікацій стосовно методів виділення та визначення синтетичних барвників у складі лікарських засобів і продуктів харчування. Дисертантом обґрунтовано важливість розробки методик ідентифікації та кількісного визначення барвників в складі лікарських засобів та контролю повноти очищення промислового обладнання. Огляд літератури здебільшого охоплює період за останні десятиріччя. Матеріали огляду свідчать, що дисертант добре орієнтується у наукових питаннях, пов'язаних з аналізом синтетичних азобарвників.

**В другому розділі** (8 сторінок) зазначено об'єкти, реагенти та методи досліджень, які були використані при виконанні дисертації.

**У третьому розділі** (42 сторінки) дисертантом вивчено можливості взаємодії кармоїзину з органічними амінами з утворенням іонних асоціатів,

розраховано коефіцієнти розподілу для утворених іонних асоціатів в різних системах розчинників.

Дисертантом детально вивчено утворення іонних асоціатів кармоїзину з лікарськими речовинами – хлорфеніраміну малеатом та мірамістином, досліджено зміни спектральних характеристик суміші кармоїзину з хлорфеніраміну малеатом, а також досліджено властивості іонного асоціату хлорфеніраміну з кармоїзином, такі як залежність екстракції асоціату від рН розчину, коефіцієнти розподілу для даного асоціату в системі вода – органічний розчинник та стехіометричне співвідношення компонентів в іонному асоціаті. Також дисертантом було вивчено спектральні характеристики розчинів кармоїзину, мірамістину та їх суміші, а також досліджено властивості утвореного іонного асоціату, такі як залежність екстракції органічними розчинниками від рН розчину, коефіцієнти розподілу для даного асоціату в системі вода – органічний розчинник та стехіометричне співвідношення компонентів у іонному асоціаті.

*У четвертому розділі* (21 сторінка) дисертантом розроблено методику розділення суміші барвників в складі готових лікарських препаратів, методики ідентифікації та кількісного визначення кармоїзину у суміші з тартразином в складі сиропу та оболонках таблеток.

Вивчено підпорядкування світло поглинання розчинів барвників закону Бугера-Ламберта-Бера. Для розроблених методик проведено статистичну та метрологічну оцінки.

*У п'ятому розділі* (27 сторінок) наведено розробку методики контролю очищення промислового обладнання при використанні у виробництві в якості допоміжної речовини синтетичного харчового азобарвника кармоїзину та визначено деякі валідаційні характеристики для розробленої методики, а саме – лінійність, межу виявлення, межу кількісного визначення та діапазон застосування. Також дисертантом наведено результати вивчення впливу окремих речовин – кармоїзину, хлорфеніраміну малеату та їх іонного асоціату на біологічні об'єкти – сперматозоїди коропа звичайного.

#### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертанту належить вирішальна роль у визначенні мети дослідження, шляхів її реалізації, плануванні та виконанні експерименту, його обробці, інтерпретації та узагальненні одержаних результатів, формуванні основних положень та висновків, що захищаються. Дисертантом особисто вивчено можливість взаємодії кармоїзину з органічними амінами з утворенням іонних асоціатів, розроблено методику розділення, ідентифікації та кількісного визначення двох синтетичних харчових барвників в складі готових лікарських засобів, а також розроблено методику концентрування і визначення слідових кількостей барвника кармоїзину в промивних водах у процесі контролю повноти очищення промислового обладнання.

Високо оцінюючи експериментальний рівень дисертаційної роботи, слід, проте, **відмітити деякі недоліки та побажання:**

1. В роботі практично немає орфографічних помилок, але зустрічаються неточності, невдалі вислови, друкарські помилки та русизми.

Не завжди коректним є використання сучасної української хімічної номенклатури: наприклад на стор. 56 – назви спиртів замість октан-2-ол – октанол-2 тощо.

2. В огляді літератури наведено дуже мало інформації стосовно визначення барвників у складі лікарських засобів.

3. У четвертому розділі на рис. 4.1 та 4.2 не наведено статистичні характеристики рівняння залежності  $A - f(C)$ , що не дозволяє оцінити їх статистичну значимість.

4. У четвертому розділі автором наведено розроблені методики кількісного визначення кармоїзину і тартразину в складі лікарських засобів. Розроблений метод ґрунтується на розділенні барвників реакцією взаємодії кармоїзину з лідокаїном, екстракцією іонного асоціату етилацетатом та подальшим вимірюванням оптичної густини отриманих екстрактів. Для проведення кількісного визначення суміші барвників, на мою думку, було б доцільно використовувати метод двоххвильової спектрофотометрії.

Ці зауваження не носять кваліфікаційного характеру і не впливають на високу позитивну оцінку роботи .

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Матерієнко Анни Сергіївни «Утворення іонних асоціатів азобарвника кармоїзину та їх використання у фармацевтичному аналізі» є завершеною науковою працею і за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою викладення результатів роботи у фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор – **Матерієнко Анна Сергіївна** – заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор,  
завідувач кафедри хімії  
Харківського національного  
педагогічного університету  
імені Г. С. Сковороди

*Свеч*

О. М. Свечнікова

